

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Gastrenterologia

Hepatite Colestática Fibrosante Associada a Reativação da infeção pelo Vírus da Hepatite B: caso clínico

Marina Gabriela Moreira Alves

Maio'2017

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Gastrenterologia

Hepatite Colestática Fibrosante Associada a Reativação da infeção pelo Vírus da Hepatite B: caso clínico

Marina Gabriela Moreira Alves

Orientado por:

Dr.ª Narcisa Fatela

Maio'2017

Resumo

A reativação do VHB pode ocorrer de forma espontânea ou mais frequentemente relacionada com diminuição da imunidade, como no caso de transplante de órgão sólido, quimioterapia, terapia imunossupressora ou infecção por VIH. Isto pode ocorrer em indivíduos AgHBs positivos e anti-HBc positivos ou naqueles com infecção “resolvida” (AgHBs negativos, anti-HBs e anti-HBc positivos) que sofreram “reverse seroconversion”.

Doente com diagnóstico de cirrose por álcool, síndrome metabólico e infecção crónica por VHB. Apresentou-se com icterícia, prurido, colúria e por alteração das provas hepática com 2 semanas de evolução. Sem outros sintomas como febre, dor abdominal e acolia. Sem ascite ou encefalopatia porto-sistémica. Dos exames realizados destaca-se biópsia hepática com alterações sugestivas de hepatite colestática fibrosante.

Pôs-se a hipótese de se tratar de uma reativação da infecção pelo VHB. A reativação relacionada a este padrão de lesão identificado na biópsia hepática associou-se a prolongamento do TP, hiperbilirrubinémia, elevação de AST e ALT, com nível de fosfatase alcalina próximo da normalidade. Das serologias realizadas destaca-se AgHBs positivo, IgG anti-HBc positivo, DNA VHB 3486 UI/ml.

De acordo com o quadro apresentado pelo doente e do mau prognóstico inerente, e com a diminuição significativa da carga viral (DNA do VHB 126 UI/ml), foi encaminhado para consulta de pré-transplante. Em Janeiro mantinha abstinência alcoólica, diminuição do IMC e apresentava melhoria das provas hepáticas.

Palavras-chave: hepatite colestática fibrosante, reativação, VHB

Abstract

HBV reactivation may occur spontaneously or, more frequently, related to immunosuppression, such as in solid organ transplantation, chemotherapy, immunosuppressive therapy or HIV infection. Reactivation is seen in HBsAg and anti-HBc-positive patients or in those with "resolved" infection (AgHBs negative and anti-HBcAg positive) who underwent "reverse seroconversion".

This is the case of a patient with cirrhosis due to excessive alcohol consumption, metabolic syndrome and chronic HBV infection. He presented with jaundice, pruritus, coluria and alteration of liver tests with 2 weeks of evolution. No other symptoms like fever, abdominal pain and acholia. No ascites or encephalopathy. Liver biopsy with suggestive alterations of fibrosing cholestatic hepatitis was observed.

HBV reactivation related to this lesion pattern was associated with a PT prolongation, hyperbilirubinemia, elevation of AST and ALT, with an alkaline phosphatase level close to normal. HBsAg positive, anti-HBc IgG positive and HBV DNA level of 3486 IU/ml.

According to the poor prognosis, and with a significant decrease in viral load (serum HBV DNA level of 126 IU/ml), the patient was referred for pre-transplant evaluation. In January, he maintained abstinence from alcohol, decreased BMI and showed improvement in liver tests.

Keywords: fibrosing cholestatic hepatitis, reactivation, HBV

Índice

Resumo.....	3
Abstract	4
Abreviaturas	7
Introdução	8
Caso Clínico	11
Discussão.....	17
Agradecimentos.....	22
Referências	23

Índice de Tabelas, Figuras e Gráficos

Figura 1. Alterações laboratoriais e clínicas típicas da infecção pelo VHB ao longo do tempo	9
Tabela 1. Avaliação analítica em Abril de 2016	12
Tabela 2. Serologias em Abril de 2016	12
Tabela 3. Anticorpos e restante avaliação analítica em Abril de 2016	13
Tabela 4. Avaliação analítica em Maio de 2016	14
Tabela 5. Avaliação analítica em Junho de 2016	15
Tabela 6. Avaliação analítica em Janeiro de 2017	15
Gráfico 1. Evolução temporal dos valores analíticos	16

Abreviaturas

ADN: ácido desoxirribonucleico

ADN VHB: ácido desoxirribonucleico do vírus da hepatite B

ANA: anticorpo antinuclear

AgHBs: antígeno de superfície do vírus da hepatite B

AgHBc: antígeno do core do vírus da hepatite B

AMA: anticorpo anti-mitocondrial

ASMA: anticorpo anti-músculo liso

Anti-HBs: anticorpo contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B

Anti-HBc: anticorpo contra o antígeno do core do vírus da hepatite B

AgHBc: antígeno “e” do vírus da hepatite B

Anti-HBe: anticorpo contra o antígeno “e” do vírus da hepatite B

Anti-VHC: anticorpo contra o vírus da hepatite C

aPTT: tempo de tromboplastina parcial ativada

AST: asparto aminotransferase

ALT: alanina aminotransferase

cccDNA: covalently closed circular DNA

CMV: citomegalovírus

EBV: vírus Epstein-Barr

FA: fosfatase alcalina

GGT: gamaglutamil transferase

HCF: hepatite colestática fibrosante

IgG: imunoglobulina G

IgM: imunoglobulina M

IgM anti-VHC: imunoglobulina M contra VHC

IMC: índice de massa corporal

LDH: lactato desidrogenase

PCR: proteína C reactiva

TP: tempo de protrombina

VGM: volume globular médio

VIH: vírus da imunodeficiência humana

VHA: Vírus da hepatite A

VHB: Vírus da hepatite B

VHD: Vírus da hepatite D

Introdução

A infeção pelo vírus da hepatite B (VHB) é um problema muito prevalente, afetando mais de 2 biliões de pessoas no mundo, sendo que 248 milhões estão infetados cronicamente com este vírus e mais de 600 000 pessoas morrem anualmente de complicações, como cirrose e carcinoma hepatocelular¹. Desde o surgimento da vacina nos anos 80 a taxa de infeção mundialmente tem diminuído^{2,3}.

A prevalência desta infeção é maior na África subsariana e leste asiático, onde se estima que 5 a 10% da população está infetada cronicamente com este vírus. É muito comum também na Amazónia e partes do sul da Europa central e Oriental. Aproximadamente 2 a 5% dos infetados desenvolvem infeção crónica por este vírus no Médio Oriente e no Subcontinente Indiano. Já em países mais desenvolvidos como os da Europa Ocidental e América do Norte, com baixa endemicidade, a percentagem de cronicidade entre a população com hepatite B é inferior a 1% ¹.

Cerca de 5 a 10% dos infetados evolui para cronicidade ⁴. Em Portugal, estima-se que existam cerca de 100 000-150 000 portadores crónicos do VHB (correspondendo a 1 a 5 %) ⁵.

A transmissão pelo VHB nos países não desenvolvidos, onde a infeção é mais prevalente, é feita maioritariamente por transmissão perinatal, na altura do nascimento em mães com AgHBs e AgHBe positivos ^{1,3}. Nos países desenvolvidos, onde há acesso a vacinação incluída no plano nacional de vacinação, a transmissão é mais rara e ocorre por contacto com sangue ou fluídos corporais infetados, na sequência de feridas, uso de agulhas contaminadas ou relações sexuais não protegidas ^{1,3}. O desenvolvimento de cronicidade relaciona-se inversamente com a idade, sendo que quanto mais jovem maior é a suscetibilidade. Estima-se que cerca de 90% das crianças infetadas na altura do nascimento, com mães AgHBe positivo, desenvolvam infeção crónica ^{1,3}. Em crianças entre o 1 e os 5 anos, estima-se que 20 a 60% evoluem para cronicidade, sendo esta percentagem inferior em crianças mais velhas e nos adultos, nos quais se estima que esse valor se situe entre 5 a 10% dos infetados ^{1,3,4}.

O diagnóstico e monitorização da infeção pelo VHB faz-se pela clínica, bioquímica e pesquisa de marcadores serológicos e através do recurso a meios complementares como a ecografia abdominal, a elastografia hepática e a biópsia hepática com avaliação histológica. Durante o curso da doença são detetados antígenos virais e anticorpos no soro dos pacientes, cuja interpretação permite perceber se se trata, por exemplo, de uma infeção aguda ou crónica ⁴.

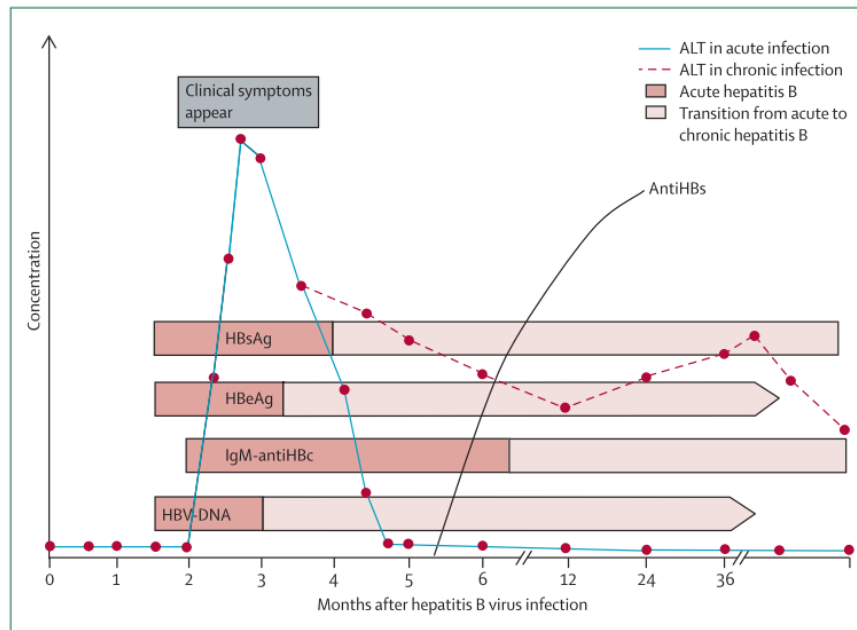


Fig. 1 - Alterações laboratoriais e clínicas típicas da infeção pelo VHB ao longo do tempo

Fonte: Liaw & chu, 2009. “Hepatitis B vírus infection”, Lancet ²

Nesse sentido, em doentes antígeno HBs (AgHBs) positivos e IgM anti-HBc faz-se diagnóstico de hepatite B aguda. A presença de AgHBs no sangue indica a presença de infeção ativa. A deteção de níveis elevados de AgHBe no soro ou plasma associa-se a elevada taxa de replicação viral e como tal maior infecciosidade. O AgHBs pode ser detetado 1 a 2 semanas após a exposição e falamos em infeção crónica quando persiste no sangue do doente por mais de 6 meses ^{3,4,6,7}.

A reativação da infeção pelo vírus da hepatite B cursa com aumento da replicação viral, nomeadamente aumento dos níveis de DNA do VHB no soro, em pacientes previamente infetados, cuja infeção estava inativa ou tinham obtido resolução, e acompanha-se, normalmente, de elevação das aminotransferases ⁸⁻¹⁰. Podem surgir

também sintomas como astenia, adinamia, icterícia ou colúria ou sinais de falência hepática como ascite, coagulopatia e encefalopatia hepática em casos mais graves ¹¹ . Podemos ter dois tipos de doentes quando falamos em reativação, aqueles AgHBs positivos e aqueles que, sendo AgHBs previamente negativos e anti-HBc positivos, sofreram o que designamos de “reverse seroconversion” ^{10,11} . Estes doentes AgHBs negativos muitas vezes apesar de apresentarem níveis mínimos ou indetetáveis de DNA VHB no soro apresentam DNA circular covalentemente fechado (cccDNA) no fígado, ou seja, uma infecção oculta capaz de sofrer reativação em determinadas circunstâncias ^{10,12} . Esta reativação pode ser espontânea ou ocorrer em doentes submetidos a transplante de órgão sólido, como coração, pulmão, rim e mais frequentemente em transplantes de medula óssea e hepático, na sequência de imunossupressão, como em pacientes sujeitos a quimioterapia (Rituximab, entre outros), ou em doentes com doenças autoimunes tratados com agentes imunomoduladores como prednisona ou infliximab e outros. Pode também ocorrer em doentes com infecção por VIH ^{9,11} . Assim, como se depreende, a reativação da infecção por VHB pode ocorrer em qualquer situação que resulte em alteração da imunidade.

O VHB deposita uma forma episomal de cccDNA no núcleo dos hepatócitos, que permite a transcrição de RNAs virais e produção de AgHBe, AgHBs e novos viriões. O cccDNA pode persistir durante décadas nos hepatócitos mesmo em doentes com resolução da infecção aguda (AgHBs negativos). A sua localização intranuclear torna-o um alvo difícil para os agentes antivirais ¹³⁻¹⁵ .

Frequentemente a reativação surge como um agravamento da hepatite que pode resultar em falência hepática e morte, mas em alguns casos é possível que esta reativação não seja clinicamente aparente, podendo resolver de forma espontânea ou levar a longo prazo, com a persistência da infecção, a doença hepática grave ^{2,9} .

A reativação da infecção por este vírus pode associar-se, entre outros casos, a um padrão específico e raro de lesão hepática grave designado hepatite colestática fibrosante.

Caso Clínico

Doente do sexo masculino, 45 anos, natural de Cabo Verde, com antecedentes pessoais de dislipidemia, obesidade, cardiopatia isquémica. Seguido desde Abril de 2016 em consulta externa de Hepatologia.

O doente foi evacuado para Portugal em Dezembro de 2015 por cardiopatia isquémica e hipertensiva, tendo realizado cateterismo, sem alterações. Na altura apresentava-se analiticamente com um valor de aspartato aminotransferase (AST) de 110 U/L, alanina aminotransferase (ALT) 77 U/L, bilirrubina total 1,21 mg/dL e gama glutamil transferase (GGT) 2460 U/L, tempo de tromboplastina parcialmente ativada (aPTT) 35,9/31,0 seg e tempo de protrombina (TP) 13,3/11,6 seg. e albumina 4g/dL.

Por quadro de dor ao nível do hipocôndrio direito recorreu ao Serviço de urgência (SU) a 26 de Fevereiro de 2016 onde foi realizada avaliação analítica, ecografia abdominal que revelou fígado com dimensão dentro da normalidade, contornos irregulares e parênquima heterogéneo e vesícula biliar sem alterações, e elastografia hepática com obtenção de um valor de 55,1 kPa. Na sequência destas alterações foi enviado para consulta de gastroenterologia por suspeita de cirrose hepática. Iniciou seguimento em Abril na consulta externa de Hepatologia onde realizou as análises que constam das tabelas 1, 2 e 3.

Em Maio de 2016 o doente foi encaminhado da consulta externa de hepatologia por icterícia com 2 semanas de evolução associada a prurido, colúria e por alteração das provas hepáticas. Sem outros sintomas como febre, dor abdominal e acolia. Na admissão o doente apresentava-se com icterícia, sem ascite ou encefalopatia porto-sistémica (EPS). Na observação eram visíveis hipertrofia das parótidas, ginecomastia e eritema palmar. O doente nega a toma de medicamentos ou produtos naturais. A avaliação laboratorial (tabela 4) revelou alteração das provas hepáticas, nomeadamente icterícia colestática com bilirrubina total de 9,45 mg/L e padrão misto, com presença de citólise e colestase. Nas serologias AgHBs positivo, anticorpo anti-HBs negativo, anticorpo IgG anti-HBc positivo, anticorpo IgM anti-HBc negativo, AgHBe negativo, anticorpo anti-HBe positivo e DNA VHB 3286 UI/ml. Durante o internamento foi confirmado o diagnóstico de cirrose hepática de etiologia multifatorial associada a infeção por VHB, alcoolismo e síndrome metabólico.

Tabela 1 – Avaliação analítica em Abril de 2016

Hemoglobina	15,8 g/dl
Leucócitos	4570 cel/UI
Plaquetas	161000 cel/UI
TP	12,9/ 11,6 seg.
Glicose	95 mg/dl
Ureia	15 mg/dl
Creatinina	0,6 mg/dl
ALT	86 U/L
AST	119 U/L
GGT	2460 U/L
FA	94 U/L
Bilirrubina total	1.21 mg/dl
Bilirrubina direta	0,51 mg/ dl
Gama globulina	1,8 g/dL
Albumina	4 g/dL

Tabela 2 - Serologias em Abril de 2016

IgG anti-VHA	Positivo
AgHBs	Positivo
Anti-HBs	Negativo
Anti-HBc	Positivo
AgHBe	Negativo
Anti-HBe	Positivo
DNA VHB	3486 UI/ml
IgM e IgG anti-VHC	Negativos
IgM/IgG anti-CMV	Negativo/Positivo
IgM/IgG anti-EBV	Negativo/Positivo

Tabela 3 – Anticorpos e restante avaliação analítica em Abril 2016

ANA, ASMA, AMA	Negativos
Alfa 1 antitripsina	Normal
Ferro	65 µg/dl
Ferritina	588 ng/ml
Saturação de transferrina	60%
Cobre sérico	90 µg/dl
Ceruloplasmina	34 mg/dl

Na sequência do diagnóstico de cirrose hepática e infecção crônica a VHB, iniciou Tenofovir. Realizou ecografia abdominal com estudo Doppler do território esplenoportal e TC toracoabdominopélvica que revelaram fígado com contornos irregulares e ecoestrutura heterogênea embora sem definição de seguros aspetos focais relevantes, vias biliares não dilatadas e a vesícula biliar sem evidência de litíase, sistema veia porta permeável, com calibre de cerca de 15 mm, estando mantida a orientação do fluxo que regista uma velocidade máxima de 21,3 cm/seg.

Por manutenção da icterícia foi realizada biópsia hepática que revelou tecido hepático com fibrose portal irregular, esclerose pericelular e perisinusoidal extensa, reação ductal focal, moderado infiltrado inflamatório, portal, septal e perisseptal, linfoplasmocitário com alguns PMN neutrófilos e raros eosinófilos e a presença de células histiocitárias com pigmento ceróide. Hepatócitos com balonização, alguns com corpos hialinos de Mallory e hepatócitos com degenerescência plumosa; aspecto oncocítico e binucleação de alguns. Moderada esteatose macrovesicular, multifocal. Era visível ligeira colestase hepatocelular. Identificaram-se raros hepatócitos em “ground-glass”. Estava presente ligeira quantidade de pigmento férrico em alguns hepatócitos. Obteve-se positividade para AgHBs no citoplasma de 80% dos hepatócitos. A biópsia foi compatível com o diagnóstico de hepatite colestática fibrosante associada a VHB.

Tabela 4 - Avaliação analítica em Maio de 2016

Hemoglobina	12,2 g/dL
VGM	102,1 fL
Leucócitos	5070 cel/UI
Plaquetas	171000 cel/UI
PCR	1,3 mg/dL
aPTT	32,7/31,0 seg
PT	16,5/11,6 seg
AST	144 U/L
ALT	90 U/L
Gama-GT	343 U/L
Bilirrubina total	9,45 mg/dL
Bilirrubina directa	6,86 mg/dL

Por manutenção do quadro clínico após 6 semanas de tratamento com Tenofovir e diminuição significativa da carga viral, com DNA do VHB 126 UI/ml, foi encaminhado para consulta externa pré-transplante no hospital Curry Cabral.

Tabela 5 - Avaliação analítica em Junho de 2016

Hemoglobina	12,6 g/dL
Leucócitos	4800 cel/UI
Plaquetas	173000 cel/UI
PCR	3,32 mg/dL
aPTT	36,2/31,0 seg
PT	17,7/11,6 seg
AST	200 U/L
ALT	88 U/L
Bilirrubina total	13,15 mg/dL
FA	174 U/L
GGT	121 U/L
LDH	334 U/L
Proteínas totais	6,5 g/dl
Albumina	2,1 g/dl
Haptoglobina	<10 mg/dl
DNA VHB	126 UI/mL

Na sequência do seguimento foram realizadas análises que constam da tabela 6.

Tabela 6 - Avaliação analítica em Janeiro de 2017

Hemoglobina	10,4 g/dL
Leucócitos	3480 cel/uL
Plaquetas	118 cel/uL
TP	15.6/11.6 seg.
AST	36 U/L
ALT	17 U/L
GGT	101 U/L
FA	96 U/L
Bilirrubina Total	1,76 mg/dL
Albumina	2,7 g/dL
LDH	237 U/L

Da análise dos valores apresentados nota-se uma melhoria dos valores analíticos com AST 36 U/L, ALT 17 U/L, bilirrubina total 1,76 mg/dL e TP 15,6/11,6 seg.

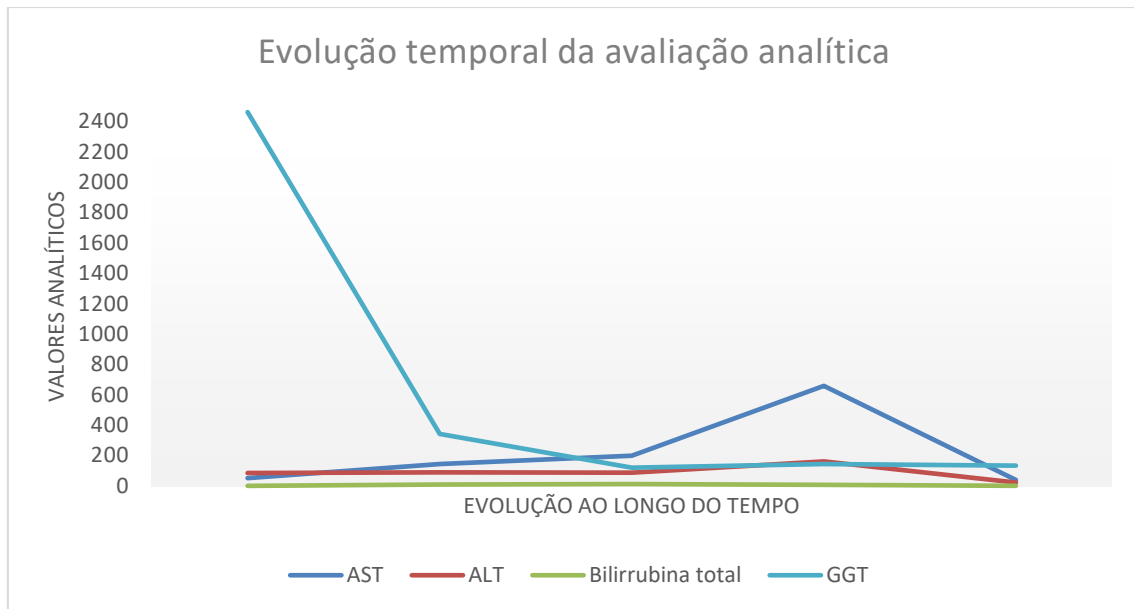


Gráfico 1 - Evolução temporal dos valores analíticos

Discussão

Doente com cirrose hepática associada a infeção por VHB e álcool, inicia quadro de icterícia de novo com 2 semanas de evolução, com prurido e colúria. As provas hepáticas estavam alteradas. É encaminhado à urgência de gastroenterologia onde é pedida ecografia compatível com o diagnóstico de cirrose hepática e é realizada biópsia hepática cujas alterações são favoráveis com diagnóstico de hepatite crónica com atividade moderada e fibrose com distorção arquitetural e possível área de cirrose, compatível com etiologia de hepatite B e com aspetos que se podem associar-se ao consumo de álcool. Enquadrado no contexto clínico-laboratorial, revelou lesão compatível com a hipótese de cirrose hepática e hepatite colestática fibrosante. Tratando-se de um doente com antecedentes de infeção pelo VHB e abuso alcoólico põe-se então a hipótese de doença hepática crónica multifatorial associada aos antecedentes anteriores. Exclui-se causa cardíaca, tendo em conta ser um doente com antecedente de doença cardíaca conhecida, que poderia justificar o agravamento da doença hepática. Foram pedidas serologias para avaliação de infeção pelo vírus das hepatites A, B, C e D, CMV e EBV que revelaram IgG anti-VHA, AgHBs e anti-HBc positivos, IgG CMV positivo e IgG EBV, com restantes serologias negativas. Do mesmo modo se exclui causa auto-imune, nomeadamente hepatite auto-imune ou cirrose biliar primária (CBP), avaliada pela presença dos anticorpos ANA, ASMA e AMA, que no doente foram negativos. O doente nega a toma de fármacos, chás ou medicamentos de ervanária, neste período, pelo que se exclui à partida toxicidade medicamentosa que justificasse o quadro. Da mesma forma foram excluídas as hipóteses diagnósticas de deficiência de alfa-1 antitripsina, hemocromatose e doença de Wilson.

Foi realizada ecografia abdominal com estudo Doppler do território esplenoportal para exclusão de doença das vias biliares ou trombose da veia porta que justificasse o quadro ictérico recente, e para vigilância de possível desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CHC). Foi da mesma forma realizada TC abdominopelvica para exclusão de outras causas.

Apesar do início de terapia antiviral com Tenofovir o doente teve em Junho um agravamento nas provas hepáticas, com melhoria do valor da GGT (121 U/L) que sugere resultado de abstinência alcoólica.

Da avaliação das análises em Janeiro de 2017 é visível uma melhoria, com diminuição nos níveis das aminotransferases, próximo da normalidade, com AST e ALT, respetivamente, 36U/L e 17 U/L.

A hepatite colestática fibrosante caracteriza-se por uma hepatite colestática intra-hepática que leva a deterioração rápida e progressiva da função hepática. Está associada normalmente a prolongamento de tempo de protrombina, encefalopatia e falência hepática em apenas algumas semanas ^{16,17}. É uma forma rara e grave de reativação da infecção pelo VHB, que foi originalmente encontrada em receptores de transplante hepático mas pode associar-se, da mesma forma, a doentes imunossuprimidos por diversas causas. Pode ser encontrada em pacientes com recorrência de infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) após transplante, em pacientes submetidos a transplante renal, em transplantados renais infetados por VHB, em transplantes renais em que os pacientes foram infetados de novo por VHC ou em doentes com co-infecção por VHC/HIV. Menos frequentemente a HCF pode surgir em transplantados cardíacos, doentes com co-infecção VHB/HIV e portadores do VHB durante remissão após quimioterapia. ^{9,16,18}. Raramente pode surgir, sem relação com infecção por VHB ou VHC, associado a infecção por citomegalovírus (CMV) em receptores de transplante renal ¹⁶. Pode ainda surgir sem nenhuma das relações anteriores, de forma espontânea, o que parece ter sido o caso do doente em questão.

A HCF tem como manifestações icterícia severa, coagulopatia, encefalopatia e em última instância e não raramente, morte, segundo Xiao et al (2008), 4 a 6 semanas depois do seu início. Analiticamente é possível encontrar prolongamento do tempo de protrombina (TP), hiperbilirrubinemia, nível de fosfatase alcalina perto do normal e um aumento das transaminases ^{16,19}. Na HCF o vírus é responsável por induzir diretamente a lesão celular ou a morte, com rápido “*shut down*” funcional que é acompanhado de elevação apenas ligeira a moderada das transaminases mas grave hiperbilirrubinemia, sem que exista, no entanto, obstrução do ducto biliar ¹⁶. No caso apresentado, na avaliação analítica verificamos uma moderada elevação de AST e ALT em Maio de 2016, respetivamente, 144 e 90 U/L, bilirrubina total de 9,45 mg/dl com bilirrubina direta 6,86 mg/dl. Vemos também que há um prolongamento do TP de 5 seg (16,5/11,6 seg).

A colestase intra-hepática observada nos doentes com esta lesão pensa-se ser causada por um compromisso ao nível das proteínas de transporte de ácidos biliares na membrana dos canalículos, resultando analiticamente, como já referido, numa hiperbilirrubinemia conjugada. Esta retenção dos ácidos biliares no fígado contribui para a destruição dos hepatócitos pela sua toxicidade. Considerando que o fluxo da bília é dependente de adenosina trifosfato (ATP), a lesão dos hepatócitos causa alteração do transporte dos ácidos biliares que justifica a hiperbilirrubinemia, como referido ¹⁶

A HCF possui um padrão histológico característico caracterizado por balonização dos hepatócitos com uma transformação “ground-glass” devido à acumulação de AgHBs

no citoplasma, colestase tanto intracelular como canalicular e deposição de colagénio periportal e perisinusoidal ou com uma distribuição mais difusa periportal e em alguns casos panacinar. Surgem hepatócitos aumentados hiperplásicos ou atróficos, com deposição de bÍlis. Por vezes podem ser notados rolhões de bÍlis nos canálculos biliares por alteração dos mecanismos de transporte biliar, como mencionado anteriormente. Também se encontram células de kupffer activadas, células endoteliais e fibroblastos. Pode haver nos hepatócitos periportais ligeira deposição de ferro. Existe infiltração ligeira a moderada por células inflamatórias mononucleares, usualmente maior no início do quadro ^{16-18,20}.

A hepatite colestática fibrosante (HCF) faz diagnóstico diferencial com esteatohepatite alcoólica e formas graves de esteatohepatite não alcoólica. No caso do doente do caso clínico apresentado tem de se pôr como hipótese uma esteatohepatite alcoólica tendo em conta os hábitos alcoólicos excessivos. Estas entidades têm em comum com a hepatite colestática fibrosante o facto de apresentarem histologicamente uma balonização dos hepatócitos e extensa fibrose pericelular. No caso da esteatohepatite alcoólica encontramos corpos de Mallory, esteatose macrovesicular e por vezes um infiltrado de neutrófilos nos lóbulos hepáticos. Apesar de a colestase poder ser encontrada na esteatohepatite alcoólica a existência de marcada colestase intracelular e canalicular é mais a favor do diagnóstico de HCF ¹⁶.

Todas estas hipóteses têm, como se compreende, que ser enquadradas com a informação clínica do doente. A lesão celular causada pelo vírus assemelha-se àquela causada por outras causas como o excessivo consumo de álcool e a sobrecarga de ferro. Nestas duas situações, tal como na HCF, encontramos histologicamente balonização dos hepatócitos e fibrose em redor dos sinusóides hepáticos ¹⁶.

Na HCF sabe-se que ocorre um aumento da expressão de antigénios virais, nomeadamente AgHBs e AgHBc no fígado dos doentes infetados ^{16,20}. Na biópsia realizada ao doente havia positividade para AgHBs, de intensidade ligeira, no citoplasma de 80% dos hepatócitos, com marcação de membrana em cerca de 70%. O AgHBc não foi detectado.

As células mononucleares do sangue periférico, a medula óssea, o baço e o pâncreas são potenciais fontes de VHB que permitem a recorrência da infeção pelo vírus, visto ter sido já provado existir nesses tecidos DNA viral ^{16,17}. O VHB presente no sangue do doente e aquele presente nestes tecidos extra-hepáticos pode levar em qualquer momento a uma recorrência da infeção na sequência de uma alteração da função imune

O tratamento da HCF vai depender da doença de base do doente. Tendo em conta o caso específico do nosso doente em que se trata de uma reativação de uma infeção pelo vírus da hepatite B, associada a alcoolismo, sem fator causal aparente, o correto consiste em iniciar tratamento da hepatite B crónica, fármacos antivirais, nomeadamente Entecavir ou Tenofovir, e abstinência alcoólica ^{22,23}. No caso do doente apresentado neste caso clínico medicou-se com Tenofovir

Sabe-se, no entanto, que o prognóstico é mau mesmo com tratamento adequado e a probabilidade de progressão para falência hepática e morte é grande ¹⁶. Nesse sentido o doente foi encaminhado para consulta de pré-Transplante.

Mensagens-Chave

As ideias-chave a reter deste trabalho é a necessidade de se avaliar, para a presença de infecção por VHB, os doentes que necessitarão de receber terapêutica imunossupressora ou quimioterapia, por exemplo, de forma a prevenir reativação da mesma. Com esse intuito e como forma de rastreio, determina-se AgHBs, anti-HBs e anti-HBc e o nível sérico de aminotransferases. Os doentes infetados cronicamente pelo vírus podem apresentar-se com AgHBs positivo e torna-se importante avaliar a carga viral através dos níveis séricos do DNA do VHB. Os doentes AgHBs negativo mas anti-HBc positivo, podem apresentar uma infecção oculta apesar dos níveis séricos mínimos ou indetectáveis de DNA do VHB, sendo capaz de sofrer em determinadas circunstâncias “reverse seroconversion”.

Depreende-se do exposto a necessidade de vacinar todos os doentes que tem serologias negativas, ou de realizar profilaxia, tratamento precoce ou monitorização, conforme as indicações, nos doentes cronicamente infetados, de forma a prevenir reativação, que pode ser frequentemente fatal.

Agradecimentos

Agradeço à minha orientadora, Dr^a Narcisa Fatela, a disponibilidade para orientar o meu trabalho final de mestrado. Sem a sua ajuda a sua realização não seria possível.

Agradeço aos meus amigos todo o apoio e paciência, principalmente ao Rui Quintas que foi o meu pilar durante estes 6 anos.

Referências

1. Nelson NP, Easterbrook PJ, McMahon BJ. Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection and Impact of Vaccination Disease. *Clin Liver Dis* 2016;20:607–628.
2. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2009; 373: 582–92.
3. Aspinall EJ, Hawkins G, Fraser A, Hutchinson SJ, Goldberg D. Hepatitis B prevention , diagnosis , treatment and care : a review. *Occup Med* 2011;61:531-540.
4. Liang TJ. Hepatitis B: The Virus and Disease. *Hepatology* 2009;49: S13–S21.
5. Caetano JAM. Erradicação da Hepatite B em Portugal. Um Desafio ao Alcance do Serviço Nacional de Saúde. *Acta Med Port* 1990;2:71-74.
6. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 19th Edition. New York: McGraw Hill Education, 2015; 360:2007-2008.
7. Krajden M, Art GM, Petric M. The laboratory diagnosis of hepatitis B virus. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005;16:65-72.
8. Dehghani SM, Ali S, Taghavi R, et al. Hepatitis B Recurrence After Liver Transplantation : A Single Center Experiences and Review the Literature. *Hepat Mon* 2013;13:e6609.
9. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:S156-S165
10. Köksal İ. Immunosuppressive Therapy and Hepatitis B Virus Reactivation. *Viral Hepat J* 2016;22:69-73.
11. Bisceglie AM Di, Lok AS, Martin P, Terrault N, Perrillo RP, Hoofnagle JH. Recent US Food and Drug Administration Warnings on Hepatitis B Reactivation With Immune-Suppressing and Anticancer Drugs: Just the Tip of the Iceberg? : Review. *Hepatology* 2015;61:703-711.
12. Nunes J, Marinho RT, Fonseca E, Siva JAP, Velosa J. Prophylaxis of hepatitis B

- reactivation with immunosuppressive therapy in Rheumatic Disease. Orientations for clinical practice. *Acta reumatol port.* 2011;36:110-118.
13. Lucifora J, Protzer U. Attacking hepatitis B virus cccDNA – The holy grail to hepatitis B cure: Review. *J. Hepatol* 2016;64(1):S41-S48.
 14. Nassal M. HBV cccDNA: viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B. *Gut* 2015;0:1-13.
 15. Yang H, Kao J. Persistence of hepatitis B virus covalently closed circular DNA in hepatocytes : molecular mechanisms and clinical significance. Review. *Emerging Microbes and Infections* 2014;3:e64.
 16. Xiao SY, Lu L, Wang HL. Fibrosing Cholestatic Hepatitis: Clinicopathologic Spectrum, Diagnosis and Pathogenesis. *Int J Clin Exp Pathol* 2008;1:396-402.
 17. Davies SE, Portmann BC, O’Grady JG, et al. Hepatic histological findings after transplantation for chronic hepatitis B virus infection, including a unique pattern of fibrosing cholestatic hepatitis. *Hepatology* 1991;13:150-157.
 18. Cooksley W, McIvor CA. Fibrosing cholestatic hepatitis and HBV after bone marrow transplantation. *Biomed Pharmacother* 1995;49:117-124.
 19. O’Grady JG, Smith HM, Davies SE et al. *J Hepatol* 1992;14:104-111.
 20. Lee HK, Yoon GS, Min KS et al. Fibrosing Cholestatic Hepatitis. *J Korean Med Sci* 2000; 15:111-114.
 21. Hayashi K, Ishigami M, Ishizu Y, et al. Clinical characteristics and molecular analysis of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B surface antigen-negative patients during or after immunosuppressive or cytotoxic chemotherapy. *J Gastroenterol* 2016:1-9.
 22. Aspinall EJ, Hawkins G, Fraser A, Hutchinson SJ, Goldberg D. Hepatitis B prevention, diagnosis, treatment and care: A review. *Occup Med* 2011;61:531–540.
 23. Zhao et al. Comparison of the efficacy of tenofovir and adefovir in the treatment of chronic hepatitis B: A Systematic Review. *Viol J* 2011; 8:111.